

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН



А. А. Костин

12 декабря 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», на диссертационную работу Кузьмина Илья Константиновича: «Синтез и противоопухолевая активность 2,3-индолилацетамидов их аналогов», представленную в диссертационный совет 24.2.398.05 при Северо-Кавказском федеральном университете на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Химия индолов является хорошо изученной областью синтетической органической химии, что объясняется, синтетическим потенциалом данных соединений и спектром практически полезных свойств продуктов, получаемых на их основе. Исследования в этой области продолжают развиваться, выявляя новые возможности для разработки лекарств с улучшенным фармакологическим профилем. Синтез новых индолилацетамидов и изучение их свойств и механизмов действия представляют интерес для современной науки. В связи с этим, диссертационное исследование Кузьмина И.К., посвященное синтезу и противоопухолевой активности индолилацетамидов и их аналогов, является, несомненно, *высоко актуальным*.

Диссертационная работа (171 страницы) построена классическим образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка использованной литературы,

включающего 150 наименований.

Во введении дано обоснование актуальности выполненного исследования, обозначены его цель и задачи, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту, степень апробации работы, степень достоверности и личный вклад диссертанта.

В литературном обзоре (Глава 1, 70 источников), который непосредственно связан с темой диссертационного исследования, проводится анализ известных методов синтеза 2- и 3-индолилацетамидов и их циклических и ациклических, а также их биологической активности, в особенности цитотоксических свойств. Показано, что методы получения индолилацетамидов делятся на несколько возможных путей, например, для построения С-N амидной связи используются реакции производных карбоновых кислот с аммиаком и аминами, конденсация альдегидов с аминами с последующим окислением, введение оксалилхлорида или сочетание индола с монооксидом углерода и скрытой формы аммиака. Или методы образования связи с ацетамидной группой напрямую с С-2 или С-3 атомами индола, включающие введение ацетамидной группы реакцией Михаэля или по подобию реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса. Также показаны пути получения индолилацетамидов реакциями Бишлера, Фишера, Маделунга, Бутина, Ларока и т.д. Несомненно, данный обзор подтверждает актуальность выбранной темы и оказывает автору помощь в подборе условий проведения исследуемых в работе реакций, а также в прогнозировании их результата и в особенности биологических свойств. Литературный обзор хорошо структурирован, написан грамотным научным языком, при этом не лишен опечаток и ошибок, как тексте, так и в представленных схемах, и ошибок в изображении структур соединений.

В Главе 2 (Обсуждение результатов) представлен анализ, полученных автором экспериментальных данных. Обсуждение результатов начинается с выбора исходных объектов исследования, который является логичным. На первом этапе работы диссертантом в ходе восстановления 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов боргидридом натрия в спирте обнаружена необычная трансформация в 2-замещенные-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамиды и показано, что синтез 2-замещенные-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов можно осуществить исходя из синтетические предшественников 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]. Далее диссертантом был разработан подход к синтезу 2-(замещенным-(2-(арил)-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов – циклических аналогов 2-замещенные-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов, что позволило впервые оценить их противораковую активность. Кроме того, было

изучено использование 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов для синтеза 2-индолилацетамидов с использованием боргидрида натрия и показано, что значительная часть полученных диссертантом соединений проявляют высокую противоопухолевую активность по отношению к различным культурам раковых клеток, что органично завершает проведенные исследования.

К заслуге Автора, безусловно, можно отнести изучение предполагаемого механизма представленных превращений расчетным методом и с помощью реакции дейтерообмена.

Значимость для науки результатов диссертационного исследования

Полученные автором результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в развитие химии индолов, а также теоретических представлений о структуре полученных молекул, процессах и биологической активности. Полученные данные позволяют прогнозировать результаты реакций для структурно подобных субстратов и предполагать активность полученных соединений.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Предложены способы получения ранее не описанных соединений 2, 3-индолилацетамидов и их дигидрооксазолиновых аналогов, успешно использованных далее для получения новых молекул, обладающих противоопухолевой активностью по отношению к нескольким лекарственно устойчивым линиям раковых клеток. Описано влияние заместителей на активность полученных соединений. Использование дейтерированных растворителей в комплексе с методом функционала плотности позволило установить возможный механизм образования 2-индолилацетамидов. Обнаружены практически полезные соединения, обладающие высокой селективностью по отношению к здоровым клеткам.

Степень достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертационной работе

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования структуры органических соединений (ИК-спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия ^1H , ^{13}C), масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурный анализ) и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанные автором методы синтеза производных 2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов, 2-(арил)-1*H*-индол-3-ил)метил-4,5-дигидрооксазолов и 2-(1*H*-индол-2-ил)-2-(арил)ацетамидов на основе 2-[2-(арил-2-ил)-3-оксоиндолин-2-ил]-ацетонитрилов, 4'-фенил-2-(арил-2-ил)-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(арил)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов несомненно представляют интерес как для химиков-гетероциклистов, так и для специалистов в области медицинской химии и фармацевтов занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов.

С результатами данного диссертационного исследования однозначно следует ознакомить коллективы научных и учебных учреждений, проводящих научно-исследовательские работы, связанные с синтезом и химией гетероциклических структур, а также азотсодержащих соединений: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и др.

Замечания по диссертационной работе

Все вышеперечисленное не оставляет сомнений в высочайшей квалификации диссертанта, но, несмотря на это, следует высказать несколько **замечаний** по диссертации, которые, однако, неизбежны при оформлении работы подобного объема.

1. В литературном обзоре на странице 9 непонятно как абзац «Построение сложных молекул, начиная с легкодоступных химических веществ, достигается каскадными превращениями, привлекающими большое внимание в последние несколько десятилетий, поскольку обеспечивают универсальные возможности для формирования множества связей между атомами в одnoreакторных синтезах» относится к описываемым индолилацетидам. На странице 14, правомерно ли называть схему 7 «схемой», т.к. представлены только формулы без реакций? Также непонятно, почему в некоторых схемах и в тексте соединения пронумерованы (схема 9 на стр. 15, стр. 46 в тексте), а в некоторых нет. На страницах 19-20 в схемах 13-15 продукты реакций не относятся к β-карболинам. На странице 30 в схеме исходные соединения не относятся к «3-стирилхинолинону» заявленному в

тексте. На странице 32 в схеме 31 непонятно про какой «compound ()» идет речь. В схеме 33 заявленные соединения не относятся к классу индолов. Автор не объясняет, зачем на рисунке 7 выделил Н в молекулах. На стр. 39 о какой «2,2-ди(1*H*-индол-3-ил)пропановой кислоте 7» идет речь? На той же странице непонятен смысл двух предложений соответствующих схеме 41: «В целом, реакция между альдегидом/кетонем и индолом в растворе приводит к образованию соответствующего бисиндольного продукта. В отличие от образования ожидаемого бисиндольного продукта, 2,2-ди(1*H*-индол-3-ил)-пропановая кислота была получена исключительно с выходом 48% за 8 ч». Что означают английские буквы в схеме 42? В тексте литературного обзора ссылка [70] идет только после ссылки [75].

2. Почему автор не описал более подробно синтез соединений **7** и **8** и не привел «скоуп» этих соединений с выходами в обсуждении результатов, хотя в экспериментальной части описание данных соединений заняло 20 страниц? В обсуждении результатов также отсутствуют соединения с **23** по **31**. В экспериментальной части не удалось найти соединения **34-38ck** представленные на схеме 54 (по-видимому, неправильно указано расположение заместителя F). Схемы 56 и 57 логичнее было бы дать в литературном обзоре, а не в обсуждении результатов.

3. Были ли опробованы другие восстановители на основе комплексных гидридов: триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия и т.д.? А для изучения механизма реакции, возможно, стоило использовать дейтероборгидрид натрия?

4. Автору следует дать пояснение, почему превращение **56** в **57** (иминиевого иона в имин, судя по схеме 61) в тексте на стр. 73 доказывает предложенный механизм.

5. В экспериментальной части соединения **7**, **8** описаны как индивидуальные энантиомеры, как указано в названии этих соединений. Автору следует дать комментарии по этому поводу в обсуждении результатов. Для всех соединений содержащих заместитель Cl или Br нужно указать для какого изотопа даны данные масс-спектрометрии высокого разрешения. Большое количество ошибок в описании сигналов ЯМР (неправильные КССВ, интенсивность, мультиплетность и т.д.): **7ah** сигнал 7.53 м.д., **7bc** сигнал 6.85 м.д., **7bh** сигнал 8.52 м.д., **8af** сигнал 7.28 м.д., **8bd** сигнал 7.88 м.д., **8bg** сигнал 7.48 м.д., **8cb** сигнал 7.23 м.д., **8db** сигнал 2.13 м.д., **8de** сигнал 2.19 м.д., **8fd** сигнал 7.44 м.д., **6aa** сигнал 7.52 м.д., **6ba** сигнал 7.26 м.д., **6ab** сигнал 7.52 и 7.07 м.д., **6af** сигнал 7.39 м.д., **6db** сигнал 2.27 м.д., **6ce** сигнал 7.21 м.д., **6bg** сигнал 8.00 м.д., **6cg** сигнал 7.34 м.д., **35de** сигнал 7.21 м.д.,

36de сигнал 7.25 м.д., **36ee** сигнал 3.15 м.д., **38ch** сигнал 3.86 м.д., **38ck** сигнал 1.80 м.д. и 163.7 м.д. в ^{13}C (очень большая КССВ), **38cc** сигнал 2.73 и 1.79 м.д., **47bc** сигнал 6.92 м.д. Для соединений **7bh**, **34ce**, **34ck** число сигналов протонов не совпадает с брутто-формулой. Для соединений **8fb**, **6de**, **6bi**, **6ia**, **34cg**, **34de**, **35cg**, **35ch**, **38ce** число сигналов углеродов не совпадает с брутто-формулой. Вычисленные массы HRMS не совпадают для изомеров **7bg** и **7bh**, **8bg** и **8bh**, **8cg** и **8ch**, **6bh** и **6ia**. Методика синтеза соединений **6**, **8**, **36**, **47** подразумевает выделение целевых продуктов колоночной хроматографией, однако автором указываются и растворители для перекристаллизации этих же соединений. Означает ли это, что каждое соединение после колоночной хроматографии еще и перекристаллизовывали? Для соединения **6cf** выход в экспериментальной части отличается от выхода в обсуждении результатов, а для соединения **6ea** выход указан для другого метода (вместо А В). Для соединений **38aa**, **38ch**, **38de**, **38db**, **38ce** в экспериментальной части не указаны выходы.

6. Диссертация содержит заметное количество описок, опечаток, неудачных выражений и неточностей. Например, стр. 11 – «являющнгося»; стр. 16, схема 9 – отрицательный заряд на атоме азота в соединении **4**; стр. 17, схема 10 – пропущен Cl в хлорангидриде; стр. 21, схема 16 – перепутаны радикалы в продуктах реакции; стр. 34, 41, схема 34, 43 - «есuiv.»; схема 36 – лишний отрицательный заряд; стр. 38 «3-индолилпцетамидов» и неправильно нарисована структура маленимида в схеме 39; схема 43 - ошибка в первом продукте реакции; стр. 54 – промежуточное соединение **12** не является амидом; стр. 56 – «сократив оду синтетическую»; стр. 57 – неудачные выражения «замаскировать амидную группу», «можно закрыть оксозалиновое кольцо»; на той же странице и на стр. 67 автор наверно имел ввиду не «альдольную», а «альдольно-кетоновую конденсацию»; стр. 60, рис. 11 – ошибки в структуре **18**; стр. 65 - «(Таблица 5)»; стр. 69, схема 58 – ошибка в структуре **43**; стр. 71– «на схеме 62»; стр. 76 – «состояния п циклизации»; в тексте диссертации пропущена ссылка [133]; стр. 88 – « $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{NaO}_2$ [M+H] $^+$ »; стр. 114, 122 и 145– ошибки в брутто-формулах соединений **6bd**, **34ce** и **47ai** соответственно; стр. 124 – неудачное выражение «закрывали обратным холодильником»; на той же странице вместо соед. **3** видимо имеется в виду соед. **34**; стр. 125 - « $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_1$ »; стр. 140 – неудачное выражение «снабженную магнитной мешалкой, загружали 2'-нитроацетофеноном (**43a**) (1 ммоль), бензальдегидом»; стр. 151 – «спирте».

5. Большое количество аббревиатур, в том числе на английском языке, без соответствующих расшифровок затрудняет восприятие текста и схем.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Кузьмина Илья Константиновича, выполненной на высоком экспериментальном и теоретическом уровне.

Соответствие содержания автореферата и содержания диссертации.

Соответствие содержания диссертации и содержания опубликованных работ

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту. Основное содержание диссертации представлено в 3 оригинальных статьях, опубликованных в журналах, индексируемых ВАК, Scopus и Web of Science, а также в 4 тезисах докладов конференций Всероссийского и международного уровня.

Оценка языка и стиля диссертации и автореферата

Диссертация хорошо оформлена, ясно и четко изложена прекрасным химическим языком, найденные опечатки в целом не снижают общее хорошее впечатление о диссертации.

Соответствие темы диссертации и научной специальности

Диссертационная работа Кузьмина И.К.: «Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов», полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи восстановления соединений содержащих 3-цианокетонный фрагмент для получения индолилацетамидов, проведен анализ противоопухолевой активности, как для индолилацетамидов, так и для их оксазолиновых аналогов, что позволяет классифицировать данную работу как научное достижение в области органической химии с большим потенциалом практического применения.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная работа Кузьмина Илья Константиновича на тему: «Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов», **полностью соответствует** требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в последней ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кузьминов Илья Константинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв о диссертационной работе соискателя составлен деканом факультета физико-математических и естественных наук, заведующим кафедрой органической химии ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", доктором химических наук, профессором РАН Воскресенским Леонидом Геннадьевичем и обсужден на заседании кафедры органической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», РУДН 27 ноября 2025 г., протокол № 0200-15-04/06.

Я, Воскресенский Леонид Геннадьевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия)

Профессор РАН

Воскресенский Леонид Геннадьевич

Должность: Декан факультета физико-математических и естественных наук, заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы Народов им. Патриса Лумумбы».

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Телефон: +7 (495) 955-07-29

Адрес электронной почты: voskresenskiy-lg@rudn.ru

Наименование Организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Телефон: +7 (495) 434-53-00

Адрес электронной почты: rudn@rudn.ru

Адрес официального сайта организации: <https://www.rudn.ru/>

Подпись Воскресенского Л.Г. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета РУДН



Курылев Константин Петрович